

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker merupakan penyakit yang ditandai pertumbuhan sel yang abnormal dan tidak terkendali. Ada tiga ciri utama keberadaan kanker, yakni kontrol pertumbuhan yang menurun atau tidak terbatas, invasi pada jaringan setempat, dan metastasis (penyebaran) ke bagian tubuh lain (Murray, 2003).

Penyebab kanker terbagi atas faktor endogen dan faktor eksogen. Faktor endogen antara lain gen dan produk-produk gen, hormon dan enzim tertentu. Sedangkan faktor eksogen bisa berupa radiasi, senyawa kimia karsinogen (pemicu kanker), dan virus (Hahn, 2003).

Kanker payudara menempati urutan ke-2 dari sejumlah kanker yang diderita wanita Amerika Serikat, Indonesia, dan negara lain pada umumnya (Medina, 2003). Penyakit ini ditandai benjolan, kulit yang kemerahan, keberadaan areola (lingkaran hitam di daerah puting susu), ruam, pengencangan atau pelonggaran payudara, dan rasa sakit di daerah payudara (Tjidarbumi, 1986).

Pengobatannya dapat dilakukan dengan pemindahan (semua atau sebagian kecil) jaringan payudara yang mengalami kanker lewat operasi, terapi radiasi, dan kemoterapi. Kendala dalam pengobatan adalah mahalanya biaya dan rumitnya pengobatan (terkait alat dan tenaga medis), efek samping terhadap kesehatan, lamanya waktu pengobatan, dan tingkat kesembuhan yang terkadang sangat rendah pada banyak kasus. Pengobatan konvensional kanker payudara lewat terapi radiasi, pembedahan, dan kemoterapi memiliki beberapa kelemahan.

Penggunaan zat radikal bebas pemicu kanker yang biasa digunakan dalam penelitian dan banyak ditemukan dalam asap rokok dan kendaraan bermotor adalah *7,12-Dimetil (a) Antrasen (DMBA)*. Penggunaan senyawa ini sebagai bahan yang bersifat karsinogenik untuk menginduksi terjadinya sel kanker (Todorova, 2006).

Radikal bebas dapat dinetralkan dengan mengonsumsi bermacam rempah-rempah, buah dan sayuran yang banyak mengandung antioksidan. Antioksidan merupakan senyawa yang dapat menetralkan radikal bebas dengan cara memberikanelektron kepada molekul radikal bebas tanpa terganggu sama sekali fungsinya (Kumalaningsih, 2007).

Penyebab terjadinya kanker salah satunya adalah karena adanya zat radikal bebas. Radikal bebas merupakan suatu atom yang mempunyai satu atau lebih elektron tidak berpasangan pada orbit terluarnya. Hal inilah yang menyebabkan radikal bebas bersifat reaktif untuk mendapatkan pasangan elektronnya. Dalam jumlah tertentu radikal bebas sangat diperlukan oleh tubuh dalam membantu proses-proses fisiologis dengan cara transfer elektron. Namun apabila radikal bebas terdapat dalam jumlah yang berlebihan, maka akan terjadi stres oksidatif, dimana terjadi ketidakseimbangan antara jumlah radikal bebas dan antioksidan intrasel (Ames dan Shigenaga, 1992).

Peningkatan stres oksidatif menyebabkan terjadinya gangguan pertumbuhan sel. Abnormalitas pertumbuhan sel dapat terlihat secara morfologi dari nodul yang terbentuk dan secara anatomi ditandai oleh adanya ukuran sel yang melebihi ukuran normal dan mengalami perubahan bentuk dari aslinya. Selain itu, abnormalitas sel juga ditandai oleh adanya nekrosis sel. Sel yang

mengalami nekrosis memperlihatkan adanya penggumpalan kromatin, pembengkakan organel, kerusakan membran sel dan keluarnya isi sel (Moodie, 2004).

Kondisi stress oksidatif harus segera ditangani untuk mengurangi dampak yang ditimbulkan. Tingginya stress oksidatif ditunjukkan oleh rendahnya aktivitas antioksidan yang ada di dalam tubuh, dan didukung oleh tingginya kadar oksidan seperti *Malondialdehyde* (MDA) atau lipid peroksida. Kondisi stress oksidatif dapat diketahui melalui kadar MDA. Tingginya produk MDA ini merupakan bukti rendahnya status antioksidan tubuh sehingga tidak dapat mencegah aktivitas senyawa radikal bebas (Winarsi, 2010).

Malondialdehyde (MDA) terbentuk dari asam lemak tidak jenuh yang mengalami proses peroksidasi menjadi peroksida lipid yang kemudian mengalami dekomposisi (Price dan Lorraine, 2006). Supaya kadar MDA tidak meningkat, maka diperlukan adanya antioksidan. Antioksidan adalah zat yang memperlambat atau menghambat stres oksidatif pada molekul. Berdasarkan sumbernya antioksidan terbagi menjadi antioksidan enzimatik (endogen) dan antioksidan non enzimatik (eksogen). Antioksidan enzim antara lain *Superoksida dismutase* (SOD), *glutation peroksidase* (GSH-Px), dan katalase. Sedangkan antioksidan nonenzimatik diantaranya adalah vitamin E, vitamin C, beta karoten, glutation, ceruloplasmin, albumin, asam urat dan selenium (Priyanto, 2007).

Malondialdehyde (MDA) merupakan senyawa toksik yang merupakan salah satu hasil akhir dari terputusnya rantai karbon asam lemak pada proses peroksidasi lipid. MDA dipakai secara luas sebagai indikator adanya zat oksidan (Setijowati, 1998 dalam Aylindania, 2007).

Antioksidan enzimatik (endogen) diproduksi oleh tubuh sendiri. Tetapi bila jumlah radikal bebas dalam tubuh berlebih, maka antioksidan endogen tidak mampu mengendalikan jumlah radikal bebas sehingga terjadi keadaan stres oksidatif. Oleh karena itu, tubuh memerlukan antioksidan dalam jumlah yang lebih besar. Hal ini dapat dilakukan dengan memberi asupan antioksidan dari luar tubuh (antioksidan eksogen), baik dari sumber alami maupun sintetik untuk membantu dalam proses pengendalian radikal bebas dalam tubuh. Pengendalian radikal bebas dalam tubuhpun dapat dibantu dengan mengkonsumsi makanan yang dapat meningkatkan produksi antioksidan endogen berupa sayur-sayuran dan buah-buahan (Park, 2002).

Secara normal, tubuh mempunyai sistem pertahanan untuk memerangi pembentukan radikal bebas. Sistem ini dapat dibagi menjadi dua kelompok besar, yaitu sistem pertahanan preventif seperti enzim Superoksida dismutase; copper zinc-superoxid dismutase (Cu dan Zn-SOD) (Fridovich, 1975) dan manganese superoxide dismutase (Mn-SOD) (Marklund, 1984), katalase dan glutathione peroxidase (Asayama *et al.*, 1996) dan sistem pertahanan melalui pemutusan reaksi radikal seperti α -tokoferol, vitamin C dan vitamin A.

Untuk mencegah terjadinya penyakit kanker, manusia harus menjaga kesehatan tubuhnya. Karena kesehatan merupakan bagian yang sangat penting dalam kehidupan dan merupakan anugerah yang sangat besar dari Allah SWT. Seiring dengan perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi maka pengobatan penyakit juga berkembang, sampai saat ini masih banyak masyarakat Indonesia yang memanfaatkan tanaman sebagai obat untuk mengatasi penyakit dalam

meningkatkan kesehatan. Banyak jenis tanaman obat tradisional yang tersebar diberbagai daerah di Indonesia yang belum dimanfaatkan.

Pengobatan yang biasa dilakukan pada penderita kanker adalah lewat pembedahan, terapi radiasi, kemoterapi dan transplantasi, masih memiliki beberapa kelemahan. Kebiasaan masyarakat yang sering dijumpai berupa penggunaan obat tertentu seperti Doxorubicin, Zadaxin, Kolkisin dan sebagainya seringkali berdampak negatif yaitu, mual, muntah, rambut rontok, gangguan jantung, dan neutropenia (penurunan jumlah sel darah putih). Kondisi ini memicu masyarakat untuk mencari solusi pengobatan kanker dengan efektifitas tinggi dan dengan efek samping yang kecil. Salah satu upaya yang dapat dilakukan adalah pengembangan obat herbal untuk mengatasi kanker. Banyak jenis tanaman yang memiliki potensi sebagai antikanker, salah satunya adalah daun sirsak.

Allah menumbuhkan berbagai jenis tumbuhan di muka bumi untuk memenuhi kebutuhan manusia baik digunakan sebagai makanan, minuman maupun sebagai obat. Terdapatnya banyak manfaat pada tumbuhan merupakan salah satu keagungan Allah dalam penciptaanya bagi orang-orang yang selalu berfikir, sebagaimana dijelaskan dalam surat Thaha ayat 53-54:

الَّذِي جَعَلَ لَكُمُ الْأَرْضَ مَهْدًا وَسَلَكَ لَكُمْ فِيهَا سُبُلًا وَأَنْزَلَ مِنَ السَّمَاءِ مَاءً
فَأَخْرَجْنَا بِهِ أَزْوَاجًا مِّنْ نَّبَاتٍ شَتَّى ﴿٥٣﴾ كُلُوا وَارْعَوْا أَنْعَمَكُمُ ۗ إِنَّ فِي ذَٰلِكَ
لَآيَاتٍ لِّأُولِي الْأَلْبَابِ ﴿٥٤﴾

“Yang Telah menjadikan bagimu bumi sebagai hamparan dan yang Telah menjadikan bagimu di bumi itu jalan-jalan, dan menurunkan dari langit air hujan. Maka kami tumbuh kandungan air hujan itu berjenis-jenis dari tumbuh-tumbuhan yang bermacam-macam. Makanlah dan gembalakanlah binatang-binatangmu. Sesungguhnya pada yang demikian itu, terdapat tanda-tanda kekuasaan Allah bagi orang-orang yang berakal” (Q.S Thaahaa: 53-54).

Ayat-ayat Al-Quran di atas menjelaskan bahwa Allah menumbuhkan berbagai jenis tumbuhan yang baik dengan air hujan, tumbuhan yang baik dalam hal ini adalah tumbuhan yang dapat digunakan dalam penyembuhan. Salah satu tumbuhan yang digunakan sebagai obat adalah sirsak dimana tumbuhan ini menghasilkan senyawa alami ini dalam daun, batang, kulit kayu, buah, dan biji. Annonaceous acetogenins secara umum telah dicatat memiliki sifat antitumor, antiparasit, insektisida, dan aktivitas antimikroba. Annonaceous acetogenins telah menunjukkan toksisitas selektif untuk sel tumor pada dosis yang sangat rendah (Malau, 2011).

Sirsak (*Annona muricata* L.) merupakan salah satu tanaman famili dari Annonaceae yang sangat potensial dalam mengobati penyakit kanker. Penelitian tentang senyawa-senyawa lain dalam tanaman ini yang diperkirakan aktif sebagai antikanker belum banyak ditelusuri di antaranya ialah senyawa flavonoid. Daun sirsak telah digunakan oleh sebagian masyarakat Indonesia untuk mengobati beberapa penyakit, diantaranya sebagai obat sakit pinggang, mengurangi rasa nyeri, gatal-gatal, reumatik, obat bisul, dan penurun panas. Bahkan dikatakan dapat mengobati penyakit kanker, beberapa pasien yang mengidap penyakit kanker sembuh dengan mengkonsumsi air rebusan daun sirsak. Masyarakat juga memanfaatkan daun sirsak untuk mengusir serangga dan sebagai pestisida (Mardiana, 2011).

Tanaman sirsak mengandung senyawa kimia antara lain tanin, alkaloid dan flavonoid yang ditemukan di bagian akar, daun, buah dan bijinya. Salah satu senyawa yang berfungsi sebagai antikanker adalah flavonoid. Ekstrak flavonoid dilaporkan mampu menghambat pertumbuhan sel kanker yang diuji cobakan pada

mencit. Flavonoid berperan dalam menghambat pertumbuhan sel normal menjadi sel kanker. Kanker sendiri merupakan kelainan yang disebabkan oleh adanya kerusakan struktur DNA yang dipicu oleh adanya senyawa, radikal bebas atau zat karsinogenik dalam tubuh yang berlebihan yang dapat membuat mutasi sel-sel dalam tubuh.

Daun sirsak mengandung alkaloid, tanin, dan beberapa kandungan kimia lainnya termasuk annonaceous acetogenins. Annonaceous acetogenins merupakan senyawa yang terdapat dalam familia Annonaceae yang diduga memiliki potensi sitotoksik. Senyawa sitotoksik adalah senyawa yang dapat bersifat toksik untuk menghambat dan menghentikan pertumbuhan sel kanker (Zuhud, 2011).

Senyawa flavanoid umumnya memiliki aktivitas antioksidan karena memiliki gugus hidroksi fenolik yang mampu menangkap radikal bebas, suatu spesies yang melakukan reaksi oksidasi di dalam sel (Kumaran, 2005). Dengan sifat antioksidan ini, flavonoid memiliki potensi untuk menghambat proses inisiasi karsinogenesis dengan cara menghambat aktivasi karsinogen (Sugiyanto *et al.*, 2003).

Senyawa etanol 70% dapat melarutkan hampir semua senyawa organik, baik senyawa polar maupun non polar, etanol 70% juga mudah menguap sehingga mudah dipisahkan dengan ekstrak. Selain itu, senyawa etanol 70% memiliki sifat antimikroba (Purwatresna, 2012).

Untuk mendapatkan hasil yang diinginkan dalam pencegahan kanker, diperlukan dosis yang tepat. Jika berlebihan efeknya juga tidak baik, karena bisa menjadi racun. Sebaliknya, apabila terlalu rendah terkadang tidak memberikan pengaruh apapun terhadap tubuh. Menurut Retnani (2011), pemberian ekstrak

sirsak (*Annona muricata*L.) dengan dosis 200 mg/kg BB berpotensi menghambat karsinogenesis pada tikus, tepatnya untuk kanker payudara. Oleh karena itu, dalam penelitian ini dosis yang digunakan adalah 100 mg/kg BB, 150 mg/kg BB, 200 mg/kg BB, dan 250 mg/kg BB.

Penggunaan zat radikal bebas pemicu kanker yang biasa digunakan dalam penelitian banyak ditemukan dalam proses pembakaran yang tidak sempurna seperti dalam asap rokok salah satunya adalah 7,12-Dimetil (α) Antrasen (DMBA). Menurut Kaiparettu *et al.*, (2009), DMBA memiliki aktivitas sebagai oksidan dan bersifat karsinogenik sehingga senyawa ini dapat digunakan sebagai bahan untuk menginduksi terjadinya sel kanker. Organ target akibat paparan DMBA adalah kulit, glandula mammae, lambung, hati dan paru-paru.

Penelitian sebelumnya tentang adanya flavonoid dalam tumbuhan *artocarpus elasticus* teruji dapat melawan pertumbuhan sel-sel kanker dan keberadaan senyawa acetogenin dapat melawan dan menghambat aktivitas sel-sel kanker (Kim,2009).

Penelitian lain juga menyatakan bahwa adanya senyawa acetogenin dalam sirsak yang dapat menghambat, mengurangi jumlah dan ukuran sel kanker dengan mekanisme penghambatan produksi ATP pada sel kanker (McLaughlin,2003).

Berdasarkan uraian di atas maka perlu dilakukan penelitian mengenai “Pengaruh pemberian ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap kadar *Superoksida dismutase* (SOD) dan *Malondialdehyde* (MDA) mammae Mencit (*Mus musculus*) betina yang diinduksi 7,12-Dimetilbenz (α) Antrasen (DMBA) secara *invivo*”. Pemberian daun sirsak diharapkan dapat mencegah kerusakan sel atau organ tubuh akibat stres.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah penelitian ini adalah sebagai berikut: Apakah pemberian ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) berpengaruh terhadap kadar *Superoksida dismutase* (SOD) dan *Malondialdehyde* (MDA) mammae mencit (*Mus musculus*) betina yang diinduksi *7,12-Dimetilbenz (α) Antrasen* (DMBA) secara in vivo?

1.3 Tujuan

Adapun tujuan dari penelitian ini adalah: Untuk mengetahui apakah pemberian ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) berpengaruh terhadap kadar *Superoksida dismutase* (SOD) dan *Malondialdehyde* (MDA) mammae mencit (*Mus musculus*) betina yang diinduksi *7,12-Dimetilbenz (α) Antrasen* (DMBA) secara in vivo.

1.4 Hipotesis

Hipotesis dari penelitian ini adalah sebagai berikut: Ada pengaruh pemberian ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) berpengaruh terhadap kadar *Superoksida dismutase* (SOD) dan *Malondialdehyde* (MDA) mammae mencit (*Mus musculus*) betina yang diinduksi *7,12-Dimetilbenz (α) Antrasen* (DMBA) secara in vivo.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Secara teoritis penelitian ini dapat memberikan informasi ilmiah mengenai pengaruh pemberian ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap kadar *Superoksida dismutase* (SOD) dan *Malondialdehyde* (MDA) mamalia mencit (*Mus musculus*) betina yang diinduksi *7,12-Dimetilbenz (α) Antrasen*(DMBA) secara in vivo.
2. Memberi informasi kepada masyarakat dan kalangan medis bahwa daun sirsak (*Annona muricata* L.) dapat dipakai sebagai antikanker dan antioksidan.
3. Acuan dalam melakukan penelitian-penelitian lanjutan untuk menggali potensi dari tanaman obat Indonesia terutama sirsak(*Annona muricata* L.).

1.6 Batasan Masalah

Batasan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Mencit yang digunakan dalam penelitian ini adalah mencit betina dari strain Balb/c yang berumur dua bulan dengan berat badan rata-rata 20 gram.
2. Daun sirsak (*Annona muricata* L.) yang digunakan dalam bentuk ekstrak etanol 70%.
3. Dosis ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) yang digunakan pada konsentrasi yang berbedayaitu 100 mg/kgBB, 150 mg/kg BB, 200 mg/kgBB dan 250 mg/kgBB.
4. Bahan yang digunakan untuk menginduksi Kanker adalah *7,12-Dimetilbenz (α) Antrasen* (DMBA) sebesar 20 mg/kg BB. Diberikan 2 kali dalam seminggu selama 6 minggu (mulai minggu ke-5 sampai minggu ke-10 setelah

aklimatisasi selama 2 minggu dan diberi ekstrak etanol daun sirsak selama 2 minggu).

5. Parameter yang digunakan untuk mengukur aktivitas antioksidan dan radikal bebas adalah kadar *Superoksida dismutase* (SOD) dan *Malondialdehyde* (MDA) yang terdapat dalam mammae mencit (*Mus musculus*) betina. Diukur setelah perlakuan berakhir dengan menggunakan alat spektrofotometer.

